



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Anthelmintikaresistens hos nötkreatur -vad vet vi idag?

Anna Stigwall



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:31

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Anthelmintikaresistens hos nötkreatur – vad vet vi idag?

Anthelmintic resistance in cattle – what do we know so far?

Anna Stigwall

Handledare:

Johan Höglund, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Ebba Stigwall

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:31
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Anthelmintikaresistens, nötkreatur, nematoder, makrocycliska laktoner, testmetoder

Key words: Anthelmintic resistance, cattle, nematodes, macrocyclic lactone, detection methods

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Anthelmintikaresistens finns hos nötkreatur i hela världen	4
Regelbunden användning av anthelmintika	5
Makrocykliska laktoner.....	5
Bensimidazoler.....	5
<i>Cooperia</i> spp.	5
<i>Ostertagia ostertagi</i>	5
Hur kan en fortsatt spridning av resistens motverkas?.....	6
Vad är anthelmintikaresistens	6
Standardiserade metoder	6
Förändrad användning av anthelmintika i praktiken.....	7
Alternativa åtgärder.....	8
Nya preparat	8
Diskussion	9
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Anthelmintikaresistens hos nötkreatur är ett problem som uppmärksammas allt mer under senare år. Denna litteraturstudie visar att det är ett globalt problem som med stor sannolikhet finns i ännu fler länder än de som hittills har undersökts. Främst har *Cooperia* spp. men även *Ostertagia ostertagi* rapporterats vara resistenta mot makrocycliska laktoner och i vissa fall även bensimidazoler. Att resistensproblematiken tagit längre tid att upptäcka hos nötkreatur beror troligtvis på att de vanligaste resistenta parasiterna är lågpatogena vilket kan ha dolt problemen för djurhållarna. Samtidigt är data osäkra eftersom mätning av anthelmintikaresistens i första hand är utvecklad för andra djurslag. I nuläget krävs att mätmetoder tas fram speciellt för nötkreatur och deras parasiter för att utreda resistensläget mer exakt.

För att motverka en ytterligare resistensutveckling behöver användningen av anthelmintika gå från att som tidigare främst ha varit en preventiv åtgärd till att bli mer återhållsam. På detta vis tillåts inte de maskar som förekommer hos djuren att selektera fram resistenta individer i lika hög grad som när användningen är mer utbredd. Avmaskningen kan kompletteras med alternativa åtgärder exempelvis i form av betesrotation. I nuläget kan avmaskningsmedlen inte ersättas helt och hållet. Genom att öka informationen till djurhållare och rådgivare om vad anthelmintikaresistens innebär och hur det kan undvikas bör problemet få mer uppmärksamhet framöver, både i praktiken och inom forskningen.

SUMMARY

Anthelmintic resistance in cattle is a recently discovered problem. This literary survey shows that it is a global issue that is likely to occur in even more countries than the ones investigated so far. In the resistance studies *Cooperia* spp. are the most frequently reported parasites, followed by *Ostertagia ostertagi*. Resistance to macrocyclic lactones dominates but in some cases the parasites also indicate resistance to benzimidazoles. The fact that anthelmintic resistance is only recently reported in cattle is probably due to the fact that the resistant species normally have a low pathogenicity which has hidden the problems in the animals. At the same time the measured data has been insecure because of the measurement methods that are not developed for use specifically in cattle. To investigate the currency of anthelmintic resistance more exactly in cattle there is a need for development of more specific and standardized testing methods.

To avoid a further increase in anthelmintic resistance the use of anthelmintics on the farms needs to be more limited and not as a preventive action. In that way a lesser proportion of the parasites will be exposed to anthelmintics and therefore less likely to select for resistant genes to be transferred to the next generation. As a complement but not yet a replacement there are some measures as for example pasture rotation that has proved to be successful in keeping the economic losses down despite a reduced use of anthelmintics. To give the problem more focus and increase the interest of research in the field information of what anthelmintic resistance means and how it can be avoided needs to reach the farmers and advisors.

INLEDNING

Det senaste århundradets effektivisering av lantbruket har medfört att det numera finns allt färre gårdar som huserar allt större djurpopulationer. När djurhållningen förändrades uppstod ett högre smittryck för varje enskild individ. För att stävja detta introducerades på 1960-talet de första moderna avmaskningsmedlen (anthelmintika). Efterhand märktes dock ett ökat antal fall då avmaskningar med anthelmintika inte gav full effekt (Waller, 1994).

Hos nötkreatur i Sverige används anthelmintika i huvudsak vid kontroll av betesburna magtarmparasiter (nematoder) hos förstaårsbetande kalvar. Jämfört med motsvarande parasiter hos små idisslare (får och get) har det tagit längre tid innan problemen med anthelmintikaresistens uppmärksammats i nötkreatursbesättningar (Gasbarre et al., 2009). Resistens innebär att parasiterna förvärvar nedärvda egenskaper som leder till att ett ökat antal individer i en population överlever vid behandling som för en normal population är dödlig (Prichard et al., 1980). Individer som är resistenta mot anthelmintika är följaktligen ett resultat av riktad selektion som gör att de lyckas sprida sina gener vidare. Ett ökat antal resistenta parasiter medför att djuren i högre grad blir sjuka vilket i sin tur leder till försämrad tillväxt. Det försämrade hälsoläget leder naturligtvis till ekonomiska förluster för djurhållare och producenter (El-Abdellati et al., 2010; Corwin, 1997).

För att arbeta vidare mot målet att hämma utvecklingen av anthelmintikaresistens hos nötkreatur är det viktigt att studera de fall som hittills har rapporterats. Jag vill med den här litteraturstudien ta reda på hur mycket man i nuläget vet om resistensläget hos nötkreatur världen över. Hur utbredd är anthelmintikaresistensen? Finns det några gemensamma nämnare mellan de fall som konstaterats? Har man kommit fram till varför resistens har utvecklats? Och hur kan vi i framtiden motverka en fortsatt utveckling av anthelmintikaresistens hos nötkreatur?

MATERIAL OCH METODER

Sökningar i PubMed, Science Direct, ISI Web of Knowledge och Google Scholar har varit de primära källorna till information. Sökorden har varit *anthelmintic*, *resistance*, *parasite*, *nematode*, *grazing*, *cattle/bovine/cow* med olika typer av trunkeringar. Publikationer som artikelförfattare i framtagna artiklar refererat till har också letats upp med hjälp av ovan nämnda databaser. Även lärobok i veterinärmedicinsk parasitologi har använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Anthelmintikaresistens finns hos nötkreatur i hela världen

I dagsläget har resultat från resistensstudier hos framför allt nematoder hos nötkreatur rapporterats från länder världen över. Det land som först konstaterade fall, redan 1987, var Nya Zeeland och 2006 publicerades återigen en studie från samma land i vilken resistensläget på 60 gårdar hade undersökts. Resultatet visade att över 90 % av de undersökta djurpopulationerna var infekterade med resistent parasiter (Waghorn et al., 2006).

På det södra halvklotet finns förutom på Nya Zeeland konstaterade fall av anthelmintikaresistens hos nötkreatur i Australien, Argentina och Brasilien. På det norra halvklotet konstaterades de första fallen i Storbritannien 1999 och sedan dess har dokumenterade fall även setts i Belgien, Tyskland, Sverige och USA. För vidare detaljer angående studierna, se tabell 1. De utvalda studierna är i de flesta fall inte de enda som genomförts i de aktuella länderna men har valts ut som mest relevanta för denna litteraturstudie.

Tabell 1. Sammanställning av utvalda studier som visar förekomst av anthelmintikaresistens hos nötkreaturs parasiter

Land	Studie	Resistent parasit	Makrocykl. laktoner	Benzimidazoler	Antal testade djur
Argentina	2004 Anziani et al.	<i>Haemonchus placei</i>	Ivermektin	Albendazol	40 st (1 gård)
Argentina	2007 Suarez & Criste	<i>Cooperia</i> spp. <i>Ostertagia ostertagi</i>	Ivermektin	Albendazol/ Fenbendazol	1 500 st (25 gårdar)
Australien	2010 Lyndal-Murphy et al.	<i>Cooperia</i> spp. <i>Haemonchus placei</i>	Ivermektin Moxidectin		54 st (2 gårdar)
Brasilien	2007 Soutello et al.	<i>Cooperia</i> spp. <i>Haemonchus</i> spp.	Ivermektin Moxidectin	Albendazol	970 st (25 gårdar)
Brasilien	2009 Condi et al.	<i>Cooperia</i> spp. <i>Oesophagostomum radiatum</i> <i>Trichuris</i> spp.	Moxidectin		20 st (1 gård)
Nya Zeeland	2006 Waghorn et al.	<i>Cooperia</i> spp. <i>Ostertagia</i> spp.	Ivermektin	Albendazol	3 720 st (62 gårdar)
Storbritannien	1999 Stafford & Coles	<i>Cooperia</i> spp.	Ivermektin		16 st (8 gårdar)
Tyskland	2009	<i>Cooperia oncophora</i>	Ivermektin		200 + 130 st
Belgien	Demeler et al.	<i>Ostertagia ostertagi</i>			(20 + 13 gårdar)
Sverige					
USA	2009 Gasbarre et al.	<i>Cooperia</i> spp. <i>Haemonchus contortus</i> <i>Haemonchus placei</i>	Ivermektin Moxidectin	Albendazol	150 st (1 gård)
USA	2010 Edmonds et al.	<i>Cooperia oncophora</i> <i>Ostertagia ostertagi</i>	Ivermektin		50 st (1 gård)

Regelbunden användning av anthelmintika

Anthelmintika har enligt många studier tidigare använts rutinmässigt av djurhållare. Rutinen i många länder tycks ha varit att man som enda kontrollåtgärd avmaskat hela flocken flera gånger per år under en längre tid (Stafford & Coles, 1999; Condi et al., 2009; Gasbarre et al., 2009). Gasbarre et al. (2009) menar att den viktigaste anledningen till detta sannolikt är att djurhållarna velat öka lönsamheten så mycket som möjligt genom att föregå eventuella parasitinfektioner med hjälp av effektiva, långtidsverkande anthelmintikapreparat.

Makrocycliska laktoner

Makrocycliska laktoner är enligt nämnda studier den vanligaste typen av anthelmintika som nötkreaturens parasiter uppvisat resistens mot. Detta speglar även den globala användningen där makrocycliska laktoner har dominerat marknaden sedan de introducerades i början av 1980-talet. Makrocycliska laktoner utgörs av avermektiner och milbemyciner, främst har avermektiner använts varför resistensen är vanligast mot preparat inom denna grupp. Anledningen till att makrocycliska laktoner varit förstahandsvalet tros vara på grund av att de är bredspektrumverkande endektocider (det vill säga har effekt mot både nematoder och ektoparasiter) som har en stor säkerhetsmarginal och ofta är relativt billiga, lättillgängliga och lätta att administrera (Gasbarre et al., 2009; Condi et al., 2009).

Bensimidazoler

Även mot bensimidazoler har resistens rapporterats i ovanstående studier, åtminstone i vissa fall. Ofta förekommer då samtidigt också resistens mot makrocycliska laktoner (Anziani et al., 2004; Waghorn et al., 2006; Soutello et al., 2007; Gasbarre et al., 2009).

Cooperia spp.

Främst är det den lilla tunntarmsmasken, *Cooperia oncophora*, som har visat sig vara resistent mot anthelmintika hos nötkreatur. Även andra arter av resistent maskar inom släktet *Cooperia* förekommer, exempelvis *C. punctata* och *C. pectinata*. *Cooperia* spp. tillhör trichostrongyloiderna, de har en direkt livscykel och i synnerhet *C. oncophora* anses generellt även ha en lägre patogenicitet än exempelvis *Ostertagia ostertagi* (Taylor et al., 2007). Den låga patogeniciteten framhålls av Demeler et al. (2009) som en tänkbar orsak till att resistensproblematiken inte upptäckts på bred front förrän studier gjorts men även att intresset för att delta i resistensstudier tidigare har varit svalt. Man påpekar dock att trots den låga patogeniciteten kan en ökad förekomst av *Cooperia* spp. leda till ekonomiska förluster och kliniska symptom (El-Abdellati et al., 2010).

Ostertagia ostertagi

Den mellanstora löpmagsmasken *Ostertagia ostertagi* verkar hittills inte ha utvecklat resistens i lika hög grad som *Cooperia* spp. men rapporteras trots detta i vissa studier (Suarez et al., 2007; Demeler et al., 2009; Edmonds et al., 2010). Edmonds et al. (2010) menar att resistent *O. ostertagi* i själva verket kan vara vanligare än resultaten visat men att detta kan ha dolts av att testmetoderna ännu inte är optimalt utvecklade för att mäta läkemedlens påverkan på nötkreaturens parasiter. Liksom *Cooperia* spp. tillhör *O. ostertagi* trichostrongyloiderna och de har en direkt livscykel (Taylor et al., 2007).

Hur kan en fortsatt spridning av resistens motverkas?

Vad är anthelmintikaresistens

Som tidigare nämnts definieras resistens enligt litteraturen inte mer exakt än att en högre andel individer i en maskpopulation överlever en behandling som i en normal population är dödlig (Prichard et al., 1980).

World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) publicerade redan 1992 instruktioner med riktlinjer för hur testning av anthelmintikaresistenta nematoder bör genomföras för att erhålla så jämförbara resultat som möjligt. Enligt instruktionerna utgår man ifrån situationen hos får och get men de gäller även för parasiter hos nötkreatur, häst och svin. Definitionsmässigt enligt det så kallade faecal egg count reduction testet (FECRT) anses resistens förekomma då reduktionen i äggutskiljning cirka 1-2 veckor efter korrekt utförd avmaskning är lägre än 95 % och det lägre konfidensintervallet är lägre än 90 %. Om endast ett av dessa kriterier uppfylls anser man att resistens kan misstänkas men att den inte är bekräftad (Coles et al., 1992). Denna definition gäller för all typ av träckprovsundersökning som utförs på de olika djurslagen.

Standardiserade metoder

Merparten av de studier som gjorts angående anthelmintikaresistens hos nötkreatur har genomförts under det senaste årtiondet och enligt de instruktioner som publicerades i början av 1990-talet (Coles et al., 1992). Detta innebär att de metoder som normalt används för mätning och diagnosticering idag inte är framtagna specifikt för nötkreatur. I nuläget är FECRT den enda standardiserade metoden som finns för att upptäcka anthelmintikaresistens i fält och som dessutom kan användas för alla anthelmintikaklasserna (El-Abdellati et al., 2010).

FECRT är ett *in vivo*-test som innebär att äggutskiljning i djurets faeces beräknas före och efter avmaskning för att på så vis undersöka vilken effekt anthelmintika har på parasiternas äggutskiljning. Enligt beräkningar krävs det att andelen resistent maskar är över 25 % för att resultatet ska anses trovärdigt (Coles et al., 1992). FECRT förutsätter alltså att äggutskiljningen speglar maskförekomsten i djuret och att denna normalt sker i en oföränderlig mängd.

Churcher et al. (2006) har undersökt sambandet mellan djurtäthet och överföring av smitta. Man har sett att antalet parasiter i ett djur kan påverka maskarnas äggutskiljning. När antalet parasiter är lågt kan i vissa fall varje enskild mask utsöndra fler ägg jämfört med om antalet maskar är högt. Minskad parasitbörda i djuret (exempelvis i samband med en avmaskning som inte eliminerar alla maskar) kan alltså medföra att resultatet av FECRT blir falskt högt.

På sistone har även *in vitro*-test uppmärksamrats. Demeler et al. (2010) har utvärderat och anpassat tre olika *in vitro*-test. De aktuella testen var Larval Development Test (LDT), Larval Migration Inhibition Test (LMIT) och Micromotility Meter Test (MMT). Standardiserade instruktioner för utförandet av testerna har tagits fram för att kunna upptäcka resistens för ivermektin hos de vanligaste nematoderna hos nötkreatur som alltså är *C. oncophora* och *O. ostertagi*. LMIT har använts av El-Abdellati et al. (2010) som bekräftade att man med denna

metod kunde urskilja ivermektinresistenta isolat och skilja dessa från mottagliga isolat av *C. oncophora* i en belgisk nötkreatursbesättning.

Förändrad användning av anthelmintika i praktiken

Beträffande val och administreringen av anthelmintika nämns ett antal olika faktorer och vilken effekt dessa har på resistensutvecklingen (Sangster, 2001). Detta är faktorer som har visat sig vara gemensamma för resistensutveckling hos olika djurarter och deras olika typer av parasiter. En snabbare resistensutveckling skapas enligt artikelförfattaren genom:

- Ökat antal anthelmintikabehandlingar
- Suboptimal dos (underdosering)
- För korta intervall mellan behandlingarna
- Långtidsverkande läkemedel
- Fortsatt användning av läkemedel som har haft bevisat dålig effekt i populationen
- Ingen rotation mellan olika läkemedelsgrupper med olika verkningsmekanismer
- Avsaknad av alternativa metoder för parasitbegränsning

Stafford och Coles (1999) har publicerat resultatet från en brevenkät som ingick i en resistensstudie inriktad på mjölkbesättningar i sydvästra England. Det var i denna studie som de första fallen av anthelmintikaresistens hos nötkreatur på det norra halvklotet konstaterades. Enkäten visade att 92 % (n=97) hade en policy för avmaskning. Denna policy grundades i drygt hälften av fallen på veterinärrådgivning (tabell 2).

Tabell 2. De djurhållare i Stafford och Coles (1999) studie som hade en uttalad anthelmintikapolitik grundade denna policy på följande informationskällor

Informationskälla	%
Veterinärrådgivning	53
Läkemedelsreklam	23
Övrigt (råd under utbildningen eller från andra djurhållare, vad som är praxis på gården)	11
Information i lantbrukstidskrifter	6

Av djurhållarna i denna undersökning använde sig 62 % av enbart anthelmintika och 35 % av anthelmintika i kombination med betesplanering. Totalt förekom alltså anthelmintika på 97 % av gårdarna. Ungefär hälften uppgav att de sällan eller aldrig bytte typ av anthelmintikapreparat. Vid administrering och dosering uppgav 74 % att de uppskattade vikten på det aktuella djuret och 76 % använde sig av djurgruppens medelvärde för vikt.

Drygt 10 år senare publicerade Charlier et al. (2010) en studie gjord på nötkreatursbesättningar i Belgien, Tyskland och Sverige för att undersöka förekomsten av *O. ostertagi* hos förstaårsbetande kalvar. Samtidigt genomfördes en enkätundersökning beträffande användningen av anthelmintika på de aktuella gårdarna. Undersökningen visade

att anthelmintika användes i 69-83 % av besättningarna i de tre länderna, vanligtvis till alla djur. I Belgien och Tyskland var makrocykliska laktoner vanligast medan i Sverige användes främst bensimidazoler. Mer än hälften av gårdarna använde sig av två eller flera typer av kontrollerande åtgärder, oftast anthelmintika tillsammans med betesplanering. Samma betesmark användes som regel till förstaårsbetande kalvar år efter år. Charlier et al. (2010) jämför även sina enkätresultat med studier gjorda angående nematodkontroll i samma områden 1997-1998. Den tydligaste skillnaden var att stödutfodringen nu minskat i alla tre länder samtidigt som de preventiva behandlingarna med anthelmintika ökat.

Alternativa åtgärder

I samband med att anthelmintikaresistensen har uppmärksamats allt mer även för nötkreatur påpekar allt fler att det finns behov av alternativa nematodkontrollåtgärder som sannolikt kommer att behöva spela en allt större roll framöver (Condi et al., 2009; Demeler et al., 2009; Gasbarre et al., 2009). Även det faktum att den ekologiska produktionen ökar gör att detta behov blir större då profylaktisk anthelmintikabehandling inte är tillåten inom ekologisk djurhållning (Larsson et al., 2006).

Ett exempel på en alternativ metod är att låta betet innehålla en större proportion icke selekterade maskindivider, det vill säga sådana som inte utsatts för avmaskningsmedel och därmed är i refugium (Coles, 2002). De obehandlade individerna kommer då att se till att andelen resistent individer som för sina gener vidare till nästa generation totalt sett blir mindre. Coles menar att endast förstaårsbetande kalvar därför bör avmaskas i samband med utsläpp på ett bete som har en viss parasitbörda från exempelvis obehandlade andraårsbetare eller vuxna djur. Därmed får förvärvad immunitet möjlighet att utvecklas hos förstaårsbetarna som då normalt sett inte ska behöva fler anthelmintikabehandlingar. Detta är också anledningen till att samma betesmark inte bör användas till förstaårsbetande kalvar varje år.

Betesrotation har bland annat studerats av Larsson et al. (2006) som undersökte förstaårsbetande kalvar som släpptes ut på ett bete där andraårsbetare gått föregående sommar. I mitten av juli flyttades sedan förstaårsbetarna till ett annat bete. Dessa kalvar uppvisade ungefär lika bra resultat vad det gäller kontroll av gastrointestinala nematoder som de kalvar som fick anthelmintika i form av doramektin (makrocyklisk lakton) var fjärde vecka.

Nya preparat

I nuläget är det inte möjligt att helt ersätta anthelmintika med andra mer raffinerade kontrollåtgärder (exempelvis vaccin) för att hålla parasitinfectionerna under kontroll. Förekomsten av parasiter som är resistent mot alla tillgängliga anthelmintikaklasser har lett till ett ökat behov av att ta fram nya typer av preparat med en annorlunda verkningsmekanism som nuvarande resistent parasiter därmed är mottagliga för (Kaminsky et al., 2008).

Kaminsky et al. introducerade 2008 den första nya anthelmintikaklassen sedan 1981 (bortsett från cyklodepsipeptider som enbart finns registrerat till katt). Detta är monenpantel som tillhör gruppen amino-acetonitril derivat (AAD), men den har än så länge bara lanserats för parasiter hos får.

DISKUSSION

Utbredning av anthelmintikaresistens hos nötkreatur

Artiklarna som nämns i litteraturgenomgången visar att resistens mot avmaskningsmedel numera finns konstaterad hos nötkreatur i länder både på norra och södra halvklotet, med olika typer av djurhållning och i olika klimatzoner. Eftersom detta är ett problem som upptäckts först på senare år kan man dessutom anta att det förekommer hos djur i många fler länder och områden än vad som framkommit hittills men att detta inte har undersökts ännu.

I de genomförda studierna har avmaskning tidigare ofta genomförts flitigt i förebyggande syfte i besättningarna. Detta i samband med en icke individbaserad dosering (vilket ofta ger en suboptimal dos) och avsaknad av alternativa metoder för att hålla parasitbördan under kontroll, exempelvis betesrotation, tros till slut ha lett till den ökade resistensutvecklingen hos maskarna (Sangster, 2001).

Att resistensproblematiken uppmärksammas först på senare år finns det ett antal tänkbara orsaker till. Först och främst har avmaskning av nötkreatur traditionellt sett främst gjorts på kalvar för att förhindra en dålig tillväxt. Därmed har en större andel av det totala djurantalet inte varit exponerade för avmaskningsmedel jämfört med bland får och häst, vilket tros ha fördröjt resistensutvecklingen (Stafford & Coles, 1999).

De nematoder som är allra vanligast i resistensrapporterna, *Cooperia* spp, och framför allt *C. oncophora* har låg patogenicitet vilket medför att djur som bär på ett ökat antal parasiter trots det inte alltid visar några tydliga sjukdomssymptom. För infektioner med *Cooperia* spp. är det vanligaste symptomet försämrade tillväxt (Taylor et al., 2007) vilket naturligtvis också kan orsakas av andra faktorer. Resistens kan därför ha dolts i högre grad hos nötkreatur än hos andra djurslag där andra typer av parasiter är vanligare.

Den låga patogeniciteten anses också ha bidragit till att det från djurhållarnas och producenternas sida tidigare inte funnits något stort intresse för att undersöka resistensläget. Att resistens mot just *Cooperia* spp. är vanligast förklaras med att detta anses vara det dosbegränsande masksläktet för makrocykliska laktoner och alltså är det logiskt att en eventuell resistens uppstår först hos dessa maskar (Stafford & Coles, 1999).

I nuläget anses den mer patogena *Ostertagia ostertagi* inte ha utvecklat resistens i lika hög grad som *Cooperia* spp. Denna slutsats har dragits i studierna då avmaskningsmedlen ofta sett ut att ha en bättre effekt mot *O. ostertagi* utifrån de FECRT som genomförts. Men att enbart titta på förändringar i äggutskiljning kan ge ett missvisande resultat (Edmonds et al., 2010). Behandlingen i sig kan ge en tillfällig suppression av maskarnas äggutskiljning och därmed förmedla en falsk bild av att antalet parasiter i djuret har minskat (Condi et al., 2009).

Tilläggas bör också att man ännu inte har fastställt exakt vilka mekanismer som ligger bakom resistensutvecklingen hos nötkreaturens parasiter. Det behöver alltså inte enbart vara en genetiskt överförd förändring som ger resistens utan även djurslagsspecifika egenskaper gällande läkemedelsmetabolism, parasiternas levnadsmönster och handhavandet av djur och avmaskningsmedel kan antas spela roll.

Inför framtiden

Forskarvärlden

WAAVP gav 1992 ut instruktioner för hur testning av resistens bör genomföras (Coles et al., 1992). Trots att forskningen för att ta fram nya metoder fortsatt sedan dess har inga metodbeskrivningar publicerats under senare år. Problemet med FECRT är att den primärt utvecklats för användning på får och inte anpassats till nötkreaturens vanligaste parasiter vilket kan ge missvisande resultat. Exempelvis kan en infektion med *Cooperia* spp. göra att äggutskiljningen är mycket högre jämfört med *O. ostertagi* vilket i sin tur kan medföra att läkemedlets effekt mot *O. ostertagi* riskerar att överskattas vid en FECRT (Demeler et al., 2009). Även det faktum att äggutskiljningen i allmänhet är lägre hos nötkreatur jämfört med hos får ställer till problem. För att lättare kunna genomföra och jämföra prevalensstudier i olika delar av världen skulle en gemensam standardiserad metod med fastställda gränsvärden för olika sorters parasiter kunna ge en bättre bild av hur läget verkligen ser ut och förändras. Därmed skulle man i högre grad även kunna se till att bara de djur som verkligen är i behov av behandling blir avmaskade.

Att kunna upptäcka resistensutvecklingen i ett tidigare skede är också något som skulle kunna minska fortsatta problem med resistensutveckling. För detta krävs utveckling av alternativ till FECRT som alltså är den allmänt vedertagna metoden idag. Nyligen har *in vitro*-test presenterats som visat sig kunna urskilja ivermektinresistenta isolat från mottagliga isolat av *C. oncophora* och *O. ostertagi* (Demeler et al., 2010). Ytterligare utveckling och forskning kring denna typ av test krävs dock innan de kan användas globalt.

I nuläget är det inte möjligt att ersätta alla typer av avmaskningsmedel för att hålla resistensutvecklingen under kontroll. Läkemedlen bör istället finnas kvar som behandlingsåtgärd vid parasitrelaterade problem och deras effekt måste därför bevaras. Förekomsten av parasiter som är resistenta mot alla tillgängliga anthelmintikaklasser har lett till ett ökat behov av att ta fram nya typer av preparat. Detta kan exempelvis göras genom att utveckla nya läkemedel med annorlunda verkningsmekanism som nuvarande resistenta parasiter därmed är mottagliga för. I nuläget finns inga sådana som är aktuella för nötkreatur men lansering av monenpantel som tillhör gruppen amino-acetonitril derivat (AAD) har inletts för användning till får (Kaminsky et al., 2008).

I praktiken

Än så länge har inte särskilt många studier gjorts för att titta på hur användningen av avmaskningsmedel verkligen går till i praktiken. Generellt verkar i alla fall anthelmintika förekomma på en mycket stor del av de gårdar som har undersökts samtidigt som samma betesmark ofta används till de förstaårsbetande kalvarna år efter år. Därmed utsätts alltså kalvarna enbart för behandlade parasiter via betet och ges inte någon möjlighet att utveckla förvärvad immunitet inför sin andra betessäsong (Stafford & Coles, 1999; Charlier et al., 2010).

Sangster (2001) tar upp ett antal viktiga skötselåtgärder gällande anthelmintikaanvändning som kan öka respektive minska resistensutvecklingen. För att se till att en fortsatt resistensutveckling i så låg grad som möjligt beror på felhantering av avmaskningsmedlen bör

information om vad anthelmintikaresistens får för effekt på djuren samt hur resistensutvecklingen uppstår, i större utsträckning förmedlas till rådgivande personal (exempelvis besättningsveterinärer) och de som utför behandlingarna.

Då utvecklingen av nya typer av avmaskningsmedel kommer att ta tid är det även viktigt att informera om alternativa metoder som kan användas som komplement för att minska användningen av de avmaskningsmedel som finns. Betesrotation har visat sig ge i princip lika bra effekt när det gäller skydd av förstaårsbetande kalvar mot betesburna parasiter som avmaskning var fjärde vecka (Larsson et al., 2006). Att låta förstaårsbetet innehålla en viss mängd maskar som är i refugium, det vill säga kommer från äldre obehandlade djur och alltså inte har utsatts för anthelmintika och därför inte selekterat fram resistent individer, gör att förstaårsbetarna får möjlighet att utveckla en förvärvad immunitet och därmed inte behöver avmaskas nästkommande år (Coles, 2002).

Framöver behöver alltså fortsatt kartläggning av resistensläget i världen göras samtidigt som forskningen fortgår för att ta fram nya metoder för noggrannare och tidigare detektering av resistens hos nötkreaturens parasiter. Ökad information till djurhållare och veterinärer angående vad en eventuell resistens kan leda till och hur den kan förhindras bör också ge problemet mer fokus. För att underlätta det praktiska arbetet skulle ett alternativ kunna vara att upprätta liknande övervakningsprogram för parasitkontroll som det i dagsläget finns för får och häst.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Anziani, O. S., Suarez, V., Guglielmone, A.A., Warnke, O., Grande, H. & Coles, G.C., (2004). Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Veterinary Parasitology*, 122, 303-306.
- Charlier, J., Demeler, J., Hoglund, J., von Samson-Himmelstjerna, G., Dorny, P., & Vercruysse, J., (2010). *Ostertagia ostertagi* in first-season grazing cattle in Belgium, Germany and Sweden: General levels of infection and related management practices. *Veterinary Parasitology*, 171, 91-98.
- Churcher, T. S., Filipe, J. A. N., & Basanez, M. G., (2006). Density dependence and the control of helminth parasites. *Journal of Animal Ecology*, 75, 1313-1320.
- Coles, G. C., Bauer, C., Borgsteede, F. H. M., Geerts, S., Klei, T. R., Taylor, M. A., & Waller, P. J., (1992). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) Methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 44, 35-44.
- Coles, G. C., (2002). Sustainable use of anthelmintics in grazing animals. *Veterinary Record*, 151, 165-169.
- Condi, G. K., Soutello, R. G. V., & Amarante, A. F. T., (2009). Moxidectin-resistant nematodes in cattle in Brazil. *Veterinary Parasitology*, 161, 213-217.
- Corwin, R. M., (1997) Economics of gastrointestinal parasitism of cattle. *Veterinary Parasitology*, 72, 451-457.
- Demeler, J., Kuttler, U., & von Samson-Himmelstjerna, G., (2010). Adaptation and evaluation of three different in vitro tests for the detection of resistance to anthelmintics in gastro intestinal nematodes of cattle. *Veterinary Parasitology*, 170, 61-70.
- Demeler, J., Van Zeveren, A. M. J., Kleinschmidt, N., Vercruysse, J., Höglund, J., Koopmann, R., Cabaret, J., Claerebout, E., Areskog, M., & von Samson-Himmelstjerna, G., (2009). Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastro intestinal nematodes of cattle in Northern Europe. *Veterinary Parasitology*, 160, 109-115.
- Edmonds, M. D., Johnson, E. G., & Edmonds, J. D., (2010). Anthelmintic resistance of *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* to macrocyclic lactones in cattle from the western United States. *Veterinary Parasitology*, 170, 224-229.
- El-Abdellati, A., Geldhof, P., Claerebout, E., Vercruysse, J., & Charlier, J., (2010). Monitoring macrocyclic lactone resistance in *Cooperia oncophora* on a Belgian cattle farm during four consecutive years. *Veterinary Parasitology*, 171, 167-171.
- Gasbarre, L. C., Smith, L. L., Lichtenfels, J. R., & Pilitt, P. A., (2009). The identification of cattle nematode parasites resistant to multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US. *Veterinary Parasitology*, 166, 281-285.
- Kaminsky, R., Gauvry, N., Weber, S. S., Skripsky, T., Bouvier, J., Wenger, A., Schroeder, F., Desaulles, Y., Hotz, R., Goebel, T., Hosking, B. C., Pautrat, F., Wieland-Berghausen, S., & Ducray, P., (2008). Identification of the amino-acetonitrile derivative monepantel (AAD 1566) as a new anthelmintic drug development candidate. *Parasitology Research*, 103, 931-939.

- Larsson, A., Dimander, S. O., Rydzik, A., Uggla, A., Waller, P. J., & Höglund, J., (2006). A 3-year field evaluation of pasture rotation and supplementary feeding to control parasite infection in first-season grazing cattle - Effects on animal performance. *Veterinary Parasitology*, 142, 197-206.
- Lyndal-Murphy, M., Rogers, D., Ehrlich, W. K., James, P. J., & Pepper, P. M., (2010). Reduced efficacy of macrocyclic lactone treatments in controlling gastrointestinal nematode infections of weaner dairy calves in subtropical eastern Australia. *Veterinary Parasitology*, 168, 146-150.
- Prichard, R. K., Hall, C. A., Kelly, J. D., Martin, I. C. A., & Donald, A. D., (1980). The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Australian Veterinary Journal*, 56, 239-251.
- Sangster, N. C., (2001). Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology*, 98, 89-109.
- Soutello, R. G. V., Seno, M. C. Z., & Amarante, A. F. T., (2007). Anthelmintic resistance in cattle nematodes in northwestern Sao Paulo state, Brazil. *Veterinary Parasitology*, 148, 360-364.
- Stafford, K., & Coles, G. C., (1999). Nematode control practices and anthelmintic resistance in dairy calves in the south west of England. *Veterinary Record*, 144, 659-661.
- Suarez, V. H., & Criste, S. L., (2007). Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. *Veterinary Parasitology*, 144, 111-117
- Taylor, M.A., Coop, R.L., Wall R.L., (2007). *Veterinary Parasitology*. 3. uppl. Oxford. Blackwell Publishing Ltd
- Waghorn, T. S., Leathwick, D. M., Rhodes, A. P., Jackson, R., Pomroy, W. E., West, D. M., & Moffat, J. R., (2006). Prevalence of anthelmintic resistance on 62 beef cattle farms in the North Island of New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 54, 278-282.
- Waller, P. J., (1994). The development of anthelmintic resistance in ruminant livestock. *Acta Tropica*, 56, 233-243.